

## BREVET D'INVENTION

MINISTÈRE DE L'INDUSTRIE

SERVICE

de la PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

P.V. n° 962.356

Classification internationale:



N° 1.451.203

A 61 k

## Procédé pour la fabrication d'un complexe d'oxyde ferrique et de polysaccharide.

Société dite : ROCADOR SOCIEDAD ANONIMA résidant en Espagne.

Demandé le 31 janvier 1964, à 17 heures, à Paris.

Délivré par arrêté du 25 juillet 1966.

(Bulletin officiel de la Propriété industrielle, n° 36 du 2 septembre 1966.)

La présente invention concerne un procédé pour la fabrication d'un complexe d'oxyde ferrique polysaccharide.

On connaît la propriété qu'a l'oxyde ferrique hydraté de constituer des solutions colloïdales stables avec des polysaccharides lors de la mise en réaction en milieu alcalin.

On a utilisé une grande variété de saccharides comme agent stabilisant : le dextrans, la dextrine, le maltose, le saccharose, l'inuline, etc. Dans ce cas, les plus avantageux sont ceux qui stabilisent en milieu légèrement acide.

Le rapport entre le saccharide et le fer élémentaire doit être compris entre deux et cinq. Pour les valeurs inférieures à deux les colloïdes manquent de stabilité. Pour les valeurs supérieures à cinq la viscosité est trop forte. Le poids moléculaire du saccharide a une grande importance étant donné que la viscosité des solutions augmente avec celui-ci. Les valeurs optimales sont inférieures à 10 000. On obtient une idée approximative du poids moléculaire en déterminant la viscosité intrinsèque qui doit être comprise entre 0,02 et 0,125. Pour obtenir des poids moléculaires relativement bas avec les polysaccharides supérieurs on utilise des procédés divers. Le plus courant est celui de l'hydrolyse en milieu acide qui en fractionnant la molécule en morceaux plus petits permet d'obtenir le poids moléculaire recherché. Après la neutralisation des solutions acides on sépare les fractions par précipitation avec des solvants organiques solubles dans l'eau : comme l'isopropanol, l'éthanol, etc.

Un autre procédé est constitué par la dépolymérisation oxydante avec des solutions d'hypochlorite, d'eau oxygénée, etc., qui agissent sur les liaisons entre les monomères et les rompent tout en donnant aussi quelques groupes carboxyliques.

Avec ce procédé on obtient également des polymères de glucose et d'levulose avec une viscosité intrinsèque inférieure à celle du produit d'origine, les propriétés chimiques étant toutefois très proches à l'exception de celles qui sont

imputables au poids moléculaire plus faible. Néanmoins, grâce à l'action oxydante on parvient à des produits avec une viscosité intrinsèque de l'ordre de 0,02; et avec des propriétés physiques spéciales, parmi lesquelles on a, par exemple, le fait que le pouvoir rotatoire est différent de celui des homologues supérieurs et aussi de celui des produits de même poids moléculaire obtenus par hydrolyse acide.

*Exemple 1.* — On part d'une solution contenant 6 % de dextrans et 0,01 mole de  $H_2O_2$  que l'on chauffe en autoclave à 120 °C pendant 20 minutes. La viscosité du produit final obtenu est de 2,8. On sépare les diverses fractions avec des concentrations diverses d'acétone (volume 3 litres).

Fraction n°	Acétone	Poids de la fraction	Viscosité relative en solution à 8 %	$[\alpha]^{25}_D$ $c = 1 \text{ \% } H_2O_2$
	ml	g		
1.....	1.375	13,0	9,48	+ 160,1
2.....	150	47,7	4,55	+ 180,9
3.....	100	20,4	3,53	+ 180,1
4.....	200	19,7	2,84	+ 179,8
5.....	300	23,2	2,44	+ 182,2
6.....	300	11,5	2,00	+ 182,5
7.....	1.800	19,1	1,81	+ 106,1

Dans la colonne de droite, on entend par  $[\alpha]^{25}_D c = 1 \text{ \% } H_2O_2$  le pouvoir rotatoire d'une solution à 1 % dans l'eau à la température de 25 °C. La fraction n° 7 qui est caractérisée par une chute brusque du pouvoir rotatoire possède des propriétés physiques qui diffèrent de celles de ses homologues supérieurs.

*Exemple 2.* — A partir d'un dextrane partiellement hydrolysé par oxydation ayant une viscosité intrinsèque de 0,150 et un pouvoir rotatoire  $[\alpha]^{25}_D$  égal à + 152, la proportion de cendres étant de 0,7 %, on effectue, à titre comparatif, deux hydrolyses, à savoir une hydrolyse en milieu acide et une hydrolyse oxydante.

Hydrolyse en milieu acide :

A 3 litres d'une solution à 6,6 % on ajoute 300 ml de  $SO_3H$  normal et l'on fait bouillir pen-

dant 4 heures. On refroidit, et on neutralise avec 300 ml de NaOH normal. On ajoute 3 litres d'acétone et l'on laisse reposer 24 heures. Après décantation, on ajoute encore 3 litres d'acétone. Le résidu est mis en solution dans l'eau, et dialysé pendant 48 heures avec une membrane de cellophane. On précipite à l'acétone et l'on obtient 30 g de produit ayant un taux de cendres de 1,5 % et un pouvoir rotatoire  $[\alpha]_D^{25}$  égal à + 152. 0,55 g en solution à 10 % se réduisent à la liqueur de Fehling comme 50 mg de glucose. La viscosité intrinsèque est de 0,02.

#### Hydrolyse oxydante :

On met en solution 200 g de dextrane dans 700 ml d'eau, on ajoute 100 ml d'eau oxygénée à 100 volumes et l'on conserve jusqu'à ce que la viscosité relative se soit abaissée à 2,0-2,2. On neutralise et l'on dilue à 3,6 litres. On ajoute 3 litres d'acétone et l'on laisse reposer 24 heures. Après décantation, on ajoute encore 3 litres d'acétone. On recueille le produit et on le séche. On obtient ainsi 80 g d'un produit à 4,5 % de cendres, ayant un pouvoir rotatoire  $[\alpha]^{20}$  égal à + 115, 06 g en solution à 10 % se réduisant à la liqueur de Fehling, comme 50 mg de glucose. La viscosité intrinsèque est de 0,02.

Le produit obtenu par hydrolyse oxydante diffère de celui qui est obtenu par hydrolyse acide.

On parvient à des conclusions identiques si l'on utilise de la dextrine, de l'inuline, etc. Les fractions à faible poids moléculaire sont celles que l'on utilise pour stabiliser l'oxyde ferrique hydraté obtenu à partir de chlorure ferrique, de sulfate ferrique, de nitrate ferrique, etc.

On opère en milieu alcalin et en chauffant. Une fois que le colloïde est obtenu, on neutralise pour avoir un pH compris entre 5 et 8 et l'on élimine les électrolytes, soit par dialyse, soit au moyen de résines échangeuses d'ions, soit en précipitant les colloïdes avec des solvants organiques.

La concentration en fer du complexe est comprise entre 10 à 30 % et l'on peut préparer des solutions stables en proportions voulues en chauffant légèrement.

Le produit peut être stérilisé par la chaleur.

**Exemple 3.** — On met 2 kg de dextrine en solution dans 7 litres d'eau. On fait refroidir et l'on ajoute 1 kg de  $H_2O_2$  à 100 volumes. Quand la viscosité relative est comprise entre 2,0 et 2,2

on neutralise avec de la soude caustique concentrée et l'on ajoute 7 litres d'alcool isopropylique. On fait reposer pendant 24 heures, on décante, ensuite on ajoute 23 litres d'alcool isopropylique; on laisse reposer 24 heures.

Le précipité sirupeux obtenu est alors mélangé avec de l'oxyde ferrique précipité et lavé (500 g de Fe) et avec 120 g de NaOH. On fait chauffer et l'on agite jusqu'à ce que l'oxyde ferrique soit totalement dissous. On fait refroidir, on neutralise et l'on précipite le colloïde avec 30 litres d'alcool isopropylique; on séche et on pulvérise. Le produit contient 25 % de Fe.

Il est bien entendu que les exemples qui précédent ont été donnés pour illustrer des possibilités de mise en œuvre du procédé faisant l'objet de la présente invention, mais que celle-ci ne concerne pas les composés obtenus, même s'ils sont nouveaux, lorsqu'ils sont utilisés en thérapeutique.

## BÍSUVNÍ

1<sup>o</sup> Ce procédé pour la préparation d'un complexe d'oxyde ferrique et de polysaccharide est caractérisé en ce que la stabilisation de l'oxyde ferrique est réalisée au moyen d'une fraction à poids moléculaire réduit, elle-même obtenue par hydrolyse oxydante d'un polysaccharide comprenant les étapes de mise en solution dans l'eau d'un polysaccharide de poids moléculaire élevé du type dextrane, dextrine, inuline, ou autre du même genre, d'addition d'un agent oxydant et de poursuite de l'hydrolyse jusqu'à ce que la viscosité relative soit de l'ordre de 2,0 à 2,8, de neutralisation, de réalisation d'eau moins une première précipitation avec des solvants organiques solubles dans l'eau, cela afin de séparer au moins une fraction de polysaccharide à poids moléculaire élevé, par la stabilisation d'une dernière précipitation par des solvants organiques solubles dans l'eau, cela en vue de séparer une fraction de polysaccharide à faible poids moléculaire ayant une viscosité intrinsèque de l'ordre de 0,02.

Société dite :  
BOCADOR SOCIEDAD ANONIMA

Our procurement

Bartow